

تأثير المستخلص المائي لأوراق اكليل الجبل في بعض وظائف الكبد في الأرانب بعد المعاملة بالأسيتامينوفين

الدكتورة هيام فاضل*

الدكتور محمد دريوس**

كوكب شحادة***

(تاريخ الإيداع 29 / 7 / 2015. قبل للنشر في 12 / 10 / 2015)

□ ملخص □

هدفت الدراسة الحالية إلى التحقق من تأثير المستخلص المائي لأوراق اكليل الجبل في بعض التغيرات الأنزيمية للكبد بعد معاملته بجرعة من الأسيتامينوفين . قسمت الحيوانات بصورة عشوائية إلى مجموعتين ، جرعت المجموعة الأولى بالمحلول الفيزيولوجي 0.9% طيلة مدة التجربة واعتبرت كمجموعة شاهدة ، بينما جرعت الثانية بجرعة من عقار الأسيتامينوفين مقدارها 200 ملغ/ كغ من وزن الجسم لمدة أسبوعين ، ثم أعطيت المجموعة نفسها جرعة من المستخلص المائي لأوراق اكليل الجبل مقدارها 200 ملغ/ كغ من وزن الجسم لأسبوعين تالينين . بينت النتائج أن هناك ارتفاعاً معنوياً ($p < 0.05$) في تركيز أنزيم ALT وصبغة البيليروبين، ولم تظهر أية فروق معنوية ذات دلالة احصائية في تركيز البروتين الكلي وذلك في المجموعة المعاملة بالأسيتامينوفين، موازنة بالمجموعة الشاهدة . بينما أظهرت النتائج بعد معالجة المجموعة الثانية بالمستخلص المائي لاكليل الجبل انخفاضاً معنوياً ($p < 0.05$) لأنزيم ALT وصبغة البيليروبين مع تسجيلاً ارتفاعاً معنوياً للبروتين الكلي في المجموعة نفسها موازنة بالمجموعة الشاهدة . تشير النتائج إلى أهمية نبات اكليل الجبل للكبد في التخلص من الآثار السلبية لعقار الأسيتامينوفين ، مما يشجع الإستفادة الطبية من أوراقه والمواد الفعالة المستخلصة منها .

الكلمات المفتاحية : اكليل الجبل ، الأسيتامينوفين ، البيليروبين ، البروتين الكلي .

* استاذ -قسم علم الحياة الحيوانية- كلية العلوم- جامعة تشرين- اللاذقية -سورية

** استاذ -قسم علم الحياة الحيوانية- كلية العلوم- جامعة تشرين- اللاذقية -سورية

*** طالبة دراسات عليا (ماجستير)- قسم علم الحياة الحيوانية- كلية العلوم- جامعة تشرين- اللاذقية - سورية

Effect of an aqueous extract of rosemarinus officinalis leaves on some liver functions in the rabbits after treating by Acetaminophin

Dr. Hiam Fadel^{*}
Dr. Mohmad Darwes^{**}
Kwakab shahadah^{***}

(Received 29 / 7 / 2015. Accepted 12 / 10 / 2015)

□ ABSTRACT □

The current study was aimed to study the effect of aqueous extract of rosemary leaves in some enzymatic changes of the liver after treatment it with an intake of acetaminophen. The animals were divided randomly into two groups; The intake of first group was from physiological saline with amount of 0.9% during the period of the experiment and it was considered as a control group, while the intake of the second group was from acetaminophen drug with amount of 200 mg / kg of body weight for two weeks, then the same group was given an intake of aqueous extract of rosemary leaves with amount of 200 mg / kg of body weight for two weeks subsequent deadly.

The results show that there was significantly increase ($p < 0.05$) in the concentration of the ALT enzyme and bilirubin pigment, and it doesn't show any significant differences with significant statistically on total protein concentration and that appears in acetaminophen treatment Group, balancing the control group. While the results show after the second treatment group with aqueous extract rosemary to a significant decrease ($p < 0.05$) of the enzyme (ALT) and bilirubin pigment with recording moral increase of total protein in the same group balancing the control one.

The results indicate the importance of rosemary plant to the liver in order to get rid of the negative effects of acetaminophen drug, and that encourages the medical benefit from its leaves and its active derived substances.

Keywords: rosemary- acetaminophen-bilirubin– total protein.

^{*} Professor - Department of Biology - Faculty of Science- Tishreen University. Lattakia- Syria.

^{**} Professor - Department of Biology - Faculty of Science- Tishreen University. Lattakia- Syria.

^{***} Postgraduate student– Department of Biology - Faculty of Science – Tishreen University- Lattakia - Syria.

مقدمة :

أسهمت الصناعة الدوائية في إنقاذ البشرية من آثار ومضار الأوبئة وآلام الآفات المرضية إلا أنها باتت هاجساً يؤرق الناس لما تسبب من عوارض جانبية ومضاعفات علاجية ، من هنا بدأ الاهتمام يزداد في الأوساط العلمية الطبية في السنوات الأخيرة للتأكد من مدى سلامة الأدوية المستعملة حديثاً ، وبالتالي اتجه الاهتمام نحو الطب الشعبي ، إذ أصدرت منظمة الصحة العالمية (WHO) برنامجاً عالمياً لتوحيد الجهود من أجل استخدام إمكانات هذا الطب في مجال الرعاية الصحية الأولية ، وتوسيع استخدام الأدوية من المصادر النباتية بدلاً من الأدوية المصنعة كيميائياً (فاضل ، 2011). تحتوي النباتات الطبية على مواد فعالة يمكن أن تستخدم مباشرة أو يمكن أن يحضر منها مركبات تدخل في الصناعة الصيدلانية بأشكالها المختلفة. يعد نبات الكليل الجبل من بين العقاقير الطبية ذات الأصل النباتي ، التي استعملت منذ القدم ، وهو واحد من أهم النباتات الطبية واسعة الانتشار، ينتمي إلى الفصيلة الشفوية Lamiacea ويزرع في مناطق مختلفة من العالم ، علماً أن زراعته تتركز في منطقة البحر الأبيض المتوسط وله أسماء مرادفة عديدة مثل: حشيشة العرب، حصى البان، إكليل النفساء، ندى البحر و روزماري . بدأت زراعته في سورية في السنوات الأخيرة كنبات طبي، و يزرع أيضاً كنبات تزييني في الحدائق ويضاف إلى الخلطة النباتية المضادة للصداع .

عرف إكليل الجبل بخواصه المضادة للبكتيريا والالتهاب بالإضافة إلى خواصه المضادة للأكسدة (Eva *etal.*,2003). تحتوي أوراقه زيتاً طياراً بنسبة تتراوح بين (0.44% - 0.73%). يضم هذا الزيت مكونات عديدة منها Camphor , Borneol , 1,8-Cineole وغيرها (Sergiet *al.*,2000)، تحتوي أوراق إكليل الجبل على (2-3) % من الأحماض الفينولية مثل حمض الكافيين (Caffeic acid) وحمض الغلوجينيك (Chlogenic acid) وحمض الشفوي (Labiatic acid) وحمض النيوكلوروجين (Neoclorogenic acid) وحمض الروزمارينيك (Rosmarinic acid) (Aziza *etal.*,2008) .

يعد الكبد أحد أهم الغدد في الجسم من الناحية الإطراحية حيث يقوم بتصفية بلازما الدم من السموم والأدوية والملوثات الموجودة والعالقة بها وخصوصاً من مركبات العصارة الصفراوية . كما له دور هام في إزالة السمية عن طريق سلسلة من التفاعلات الأنزيمية ، يتم من خلالها تحويل المركبات القابلة للذوبان في الدهون إلى مشتقات مميهة تزال فيما بعد عن طريق البولة ، والعصارة الصفراوية (Lhninger,1989؛ Wright *etal.*, 1980) (Polonovski *etal.*,1971) .

يمكن أن يصاب الكبد ببعض الاضطرابات التي تعطل من وظائفه (Wright and Sadovsky,2004) كالتهاب الكبد لسبب فيروسي (A, B, C) ، تشمع الكبد ، القصور الكبدي ، الحصاة الصفراوية ، ترسب الأصبغة الصفراوية الأولى . يتضرر الكبد بخطر السمية تحت تأثير الجرعات العالية لمواد كيميائية وعقاقير دوائية ومضادات حيوية متعددة مثل :رابع كلوريد الكربون (CCl4)،الريفامبيسين،الباراسيتامول أو الأسيتامينوفين و الأسبرين . يمثل الكبد العضو الأهم لاستقلاب الأدوية ، وفي الوقت نفسه المكان الرئيس للأمراض الأدوية ، فأعراض الكبد الناجمة أو الناتجة عن استخدام الدواء لاتزال تمثل المشكلة لاستعمالات دوائية متعددة وتحّد كبير من أجل تحديد العلاجات الممكنة (Han *etal.*, 2010) . يعد تطوير الاستراتيجيات من أجل التقليل من الإصابات الكبدية المحرصة بسبب استخدام الأدوية مهماً للسيطرة على أمراض كبدية كثيرة وتوفير أدوية متعددة ذات أهمية كبيرة في علاج الكثير من الأمراض ، إذ تمثل إصابة الخلية الكبدية أو موتها الحالة البدئية الحرجة التي تؤدي إلى ظهور الأعراض السريرية للإصابات الكبدية الناجمة عن استخدام الدواء . و يمكن إصابة الكبد وتضرره نتيجة لاستعمال

بعض الأدوية (مركب أصلي) ، يعد الأسيتامينوفين (Acetaminophin) أحد الأدوية الأكثر شيوعاً ويبلغ نصف عمره الحيوي 1-4 ساعات ، ليس له عادة تأثيرات جانبية إذا تم تناوله بالجرعة الموصى بها ،وقد تحدث في بعض الحالات النادرة أعراض جلدية مثل طفح الجلد، ويؤدي تعاطيه بكثرة إلى حدوث القصور الكبدي الحاد (Ostapowicz *et al.*,2002) ، إذ لوحظ في السنوات الأخيرة على مستوى الدول المتقدمة تزايد مطرد في الإصابات الكبدية بسبب تناول الجرعات المفرطة للأسيتامينوفين (Han *et al.*,2010) .

يمكن أن يصاب المريض بالتسمم عند تناوله جرعة علاجية يومية من الأسيتامينوفين 150 ملغ-12 غ يسهم ذلك في تكوين كميات كبيرة من المواد الاستقلابية السامة ، مما يؤدي إلى نفاذ محتوى الكبد من الغلوتاتيون ، الذي يتسبب بالنخر الكبدي ، وظهور الغثيان والتقيؤ بعد عدة ساعات (Jallom,1973) ، كما يمكن موت المريض بعد تعاطيه جرعة واحدة تزيد عن 15 غ . يعد تركيز الأسيتامينوفين ساماً في البالغين عندما يزيد تركيزه في الدم عن 200 ملغ / مل ، ويعد مميتاً في الأطفال (حسب العمر) بجرعات تتراوح بين 2-8 غ (Jallom,1973) .

أهمية البحث وأهدافه :

يهدف هذا البحث إلى دراسة بعض التغيرات الأنزيمية للكبد الناتجة عن عقار الأسيتامينوفين وخاصة ALT، كما يسهم في إيجاد علاج نباتي آمن من الممكن أن يحد من الآثار السلبية للجرعات المفرطة من المسكنات الأكثر شيوعاً (الأسيتامينوفين) والتي لوحظ تزايد استخدامها بشكل مفرط مسببة ارتفاعاً في الإصابات الكبدية ، كما يهدف البحث إلى دراسة تأثير المستخلص المائي لأوراق اكليل الجبل في الكبد المتضرر بجرعة مفرطة من الأسيتامينوفين وذلك من خلال تحديد مقدار بعض القيم الكيمياحيوية في مصل دم الأرانب المصابة .

طرائق البحث ومواده :

أ جمع النبات :

تم جمع أوراق اكليل الجبل من شجيرة في منطقة مشروع الأوقاف - اللاذقية وصنفت تحت الاسم العلمي *Rosmarinus officinalis* التابعة للعائلة النباتية الشفوية Labiateae (لايقة،1995). نظفت الأوراق جيداً ثم جفت بتركها في مكان مفتوح بالظل لمدة أربعة أيام و حولت إلى مسحوق ناعم باستعمال المطحنة الكهربائية Grinder ثم حفظت في الثلاجة بدرجة (-4°) لحين الاستعمال .

ب -تحضير المستخلص المائي :

يحضر المستخلص المائي البارد بالاعتماد على طريقة Hernandez وآخرون (1994) كالاتي :

- تسحق أوراق إكليل الجبل الجافة ، ويضاف 20 غ منها إلى 400 مل من الماء المقطر
- يخلط المزيج بوساطة الخلاط المغناطيسي، ثم يترك الناتج لمدة 24 ساعة بدرجة حرارة الغرفة .
- يرشح الناتج باستخدام عدة طبقات من الشاش الطبي للتخلص من الشوائب .
- يوضع الناتج في مثقلة بمعدل (3000)دورة / الدقيقة ولمدة 10 دقائق .
- يرشح المستخلص الناتج للحصول على المحلول الرائق ثم يجفف الناتج في فرن كهربائي بدرجة 40 م° ويحفظ في الثلاجة لحين الاستعمال . يتم بعدها إذابة (1) غ من المادة المجففة في (10) مل من المحلول الفيزيولوجي (0,9 %) .

فيتم بذلك الحصول على محلول تركيزه (0,1 %) غ / مل يحضر التركيز (20) ملغ / مل باستخدام التركيز 0,1 % غ / مل وتحضر منها الجرعة (200) ملغ / كغ من وزن الجسم .

ج-حيوانات التجربة :

استخدم للدراسة إناث الأرانب المحلية Local Rabbits وعددها (12) اثنا عشر بأعمار تتراوح بين 3-3.5 شهراً وأوزان بين 255-410 غ . تم تربيتها طوال فترة التجربة في مخبر الفيزيولوجيا الحيوانية - كلية العلوم - جامعة تشرين ، وضعت في قفص معدني نظيف ومعقم أعد لهذا الغرض ، تركت الأرانب في المخبر لمدة أسبوعين من أجل التأقلم مع ظروف التجربة ، تراوحت درجة الحرارة بين 21-23 درجة مئوية وقدم لها الماء والعليقة المخصصة بكميات مناسبة .

د-معاملة الحيوانات (الجرعات) :

قسمت حيوانات التجربة عشوائياً وفق المجموعات الآتية :

1 - المجموعة الأولى : تضمنت (4) أرانب ، عولمت بالمحلول الفيزيولوجي طول فترة التجربة .

2- المجموعة الثانية : تضمنت (8) أرانب وعولمت على مرحلتين :

-أعطيت الأرانب الثمانية (كل على حدة) جرعات فموية يومية من عقار الأسييتامينوفين، مقدار الجرعة

200 ملغ / كغ من وزن الجسم (هي جرعة قريبة من الجرعة السامة)، لمدة أسبوعين(تم تحضير محلول الأسييتامينوفين يومياً) .

- أعطيت الأرانب الثمانية نفسها جرعات فموية يومية من المستخلص المائي لأوراق اكليل الجبل مقدار

الجرعة 200 ملغ / كغ من وزن الجسم بدءاً من الإِسبوع الثالث ، أي بعد الانتهاء من المعالجة بالأسييتامينوفين ولمدة أسبوعين .

هـ-جمع عينات الدم من الأرانب :

تم تدليك الأذن وتدفئتها بهدف تنشيط الدورة الدموية ، ثم جمع الدم من الوريد الأذني (Ear vein) Hem مع اعتماد الآتي (etal.,1998) :

أ - يوضع الدم ببطء بأنابيب التجربة من أجل تقليل احتمالية انحلاله .

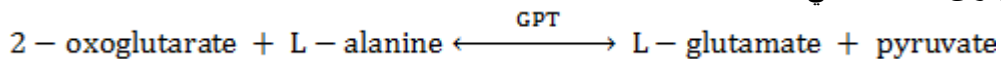
ب - يترك الدم بدرجة حرارة الغرفة لمدة ساعة ويتم تثقيله بوساطة جهاز الطرد المركزي (بمعدل 3000 دورة/دقيقة لمدة 15 دقيقة) للحصول على مصل الدم .

ت - يحفظ المصل بدرجة حرارة (-4°) لحين الاستخدام .

تحديد المعايير الكيمياحيوية في مصل الدم :

أ- تقدير فعالية إنزيم الـ Alanine amino transferase (ALT) :

يقدر أنزيم ALT في مصل الدم باستخدام الطريقة الحركية ، وذلك باستخدام عدة Kit من انتاج شركة Human الألمانية وبالاعتماد على طريقة (Reitman & Frankel ، 1957) وتحسب كمية Pyruvate المتحررة من المادة الأساس وفق التفاعل الآتي :



تمت قراءة طيف الامتصاص عند طول موجي 340 نانومتر باستخدام جهاز المطياف الضوئي Spectrophotometer .

كما تحسب فعالية الأنزيم ALT وفق الصيغة الآتية :

$$F = \text{U/L} \times \Delta A / \text{min} \times \text{فاكتور}$$

ب- قياس تركيز البيليروبين:

يقاس تركيز صبغة البيليروبين بالطريقة اللونية ، وذلك باستخدام عدة Kit من انتاج شركة Syrbio السورية وبالاعتماد على طريقة (Jendrassik , 1938). تمت قراءة كثافة اللون عند طول موجة 580 نانومتر باستخدام جهاز المطياف الضوئي .

و يحسب تركيز البيليروبين الكلي وفق الصيغة الآتية :

$$\text{تركيز البيليروبين الكلي (mg/dl)} = \frac{\text{لحينة A}}{\text{لحينة A}} \times \text{تركيز العياري (mg/dl)}$$

ج- تقدير البروتين الكلي:

يقاس تركيز البروتين في مصل الدم بالاختبار اللوني بطريقة Biuret، وذلك باستخدام عدة Kit من انتاج شركة Biosystem الإسبانية . تمت قراءة طيف الامتصاص عند طول موجة 546 نانومتر باستخدام جهاز المطياف الضوئي .

يحسب تركيز البروتين الكلي وفق الصيغة الآتية :

$$\text{تركيز البروتين الكلي (g/l)} = \frac{\text{لحينة A}}{\text{لحينة A}} \times \text{تركيز العياري (g/l)}$$

الكشف عن المواد الفعالة :

بينت نتائج الكشف الكيميائي عن المركبات الفعالة (المكونات) الموجودة في المستخلص المائي لأوراق اكليل الجبل *Rosmarinus officinalis* أنه يحتوي على مركبات فعالة متعددة، توضح في الجدول (1)

جدول (1) : الكشف الكيميائي عنالمركبات الفعالة في المستخلص المائي لأوراق اكليل الجبل

نتيجة الكشف	المركبات الفعالة	
+	Saponins	صابونين
+	Phenolic	فينولات
+	Flavonoids	فلافونات
+	Glycoside	كلايكوسيدات

(+) = الكشف موجب (-) = الكشف سالب

التحليل الإحصائي :

لتحقيق أهداف البحث تم استخدام برنامج SPSS ، إذ تم استخدام الأساليب الإحصائية التالية:

- المتوسطات الحسابية والانحراف المعياري .
- اختبار ستودنت للعينات المستقلة independent Samples t.test للمقارنة بين متوسطات المتغيرات المدروسة والشاهد وذلك عند مستوى معنوية 5% .

- اختبار ستودنت للعينات المرتبطة paired Samples t.test للمقارنة بين متوسطات المتغيرات المدروسة قبل وبعد إجراء التجربة وذلك عند مستوى معنوية 5% .
- المخططات البيانية باستخدام برنامج Excel 2007 .

النتائج والمناقشة :

1 -التغير في فعالية أنزيم ALT في مصل الدم :

أوضحت نتائج التحليل الإحصائي حصول ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) في معدل فعالية أنزيم ALT في مصل دم المجموعة الثانية من الأرناب وذلك بعد أسبوعين من البدء بالتجريب بالأسيتامينوفين والتي بلغت (64.88 ± 4.02) وحدة / لتر قياساً بمعدل فعاليته في مصل دم المجموعة الشاهدة والبالغ (36 ± 4.45) وحدة /لتر جدول (2) شكل (1)

جدول (2) : تأثير جرعة الأسيتامينوفين على قيمة أنزيم ALT بعد أسبوعين من التجريب

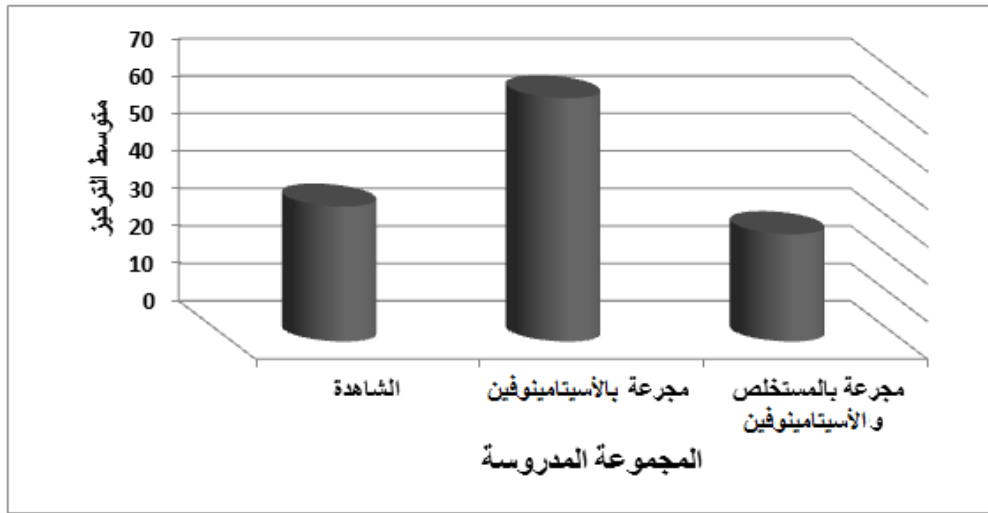
p-value	t-student	المجموعة الثانية بعد أسبوعين من التجريب	الشاهدة	التركيز
0.001*	4.42	64.88 ± 4.02	36 ± 4.45	ALT

من قيمة $p < 0.05$ بالتالي يوجد فرق معنوي ذو دلالة إحصائية لصالح المجموعة الثانية بعد أسبوعين من التجريب لوحظ حصول انخفاض معنوي ($P < 0.05$) في معدل فعالية الأنزيم في مصل دم المجموعة الثانية وذلك بعد 4 أسابيع من بدء التجريب (بعد أسبوعين من التجريب بالمستخلص المائي لأكليل الجبل) والبالغ (28.63 ± 2.79) وحدة/ لتر ، قياساً بمعدل فعالية الأنزيم في مصل دم المجموعة الثانية بعد أسبوعين من البدء بالتجريب بالأسيتامينوفين جدول (8) ، في حين كان هذا الانخفاض غير معنوي ($P > 0.05$) موازنةً بمعدل فعاليته في مصل دم المجموعة الشاهدة جدول(3)شكل (1)

جدول (3) : تأثير المستخلص المائي لأوراق أكليل الجبل على قيمة أنزيم ALT بعد أسبوعين من التجريب

p-value	t-student	المجموعة الثانية بعد أربع أسابيع من التجريب	الشاهدة	التركيز
0.17n.s	1.47	28.63 ± 2.79	36 ± 4.45	ALT

من قيمة $p > 0.05$ بالتالي لا يوجد فرق معنوي ذو دلالة إحصائية بين المجموعتين المدروستين .



شكل (1): تأثير المستخلص المائي لأوراق اكليل الجبل على معدل تركيز أنزيم ALT في مصلى دم الأرانب

2 -التغير في صبغة البيليروبين في مصلى الدم :

بينت نتائج الدراسة الحالية بأن هنالك ارتفاعاً معنوياً ($P < 0.05$) في معدل صبغة البيليروبين في مصلى دم المجموعة الثانية بعد أسبوعين من بدء التجريب بالأسيتامينوفين والتي بلغت (0.77 ± 0.14) ميلي غرام / ديسي لتر موازنة بمعدل الصبغة في مصلى دم المجموعة الشاهدة والتي بلغت (0.18 ± 0.02) ميلي غرام / ديسي لتر جدول (4) شكل (2).

جدول(4): تأثير جرعة الأسيتامينوفين على قيمة البيليروبين بعد أسبوعين من التجريب

p-value	t-student	المجموعة الثانية بعد أسبوعين من التجريب	الشاهدة	التركيز
0.018*	2.83	0.77 ± 0.14	0.18 ± 0.02	البيليروبين

من قيمة $p < 0.05$ بالتالي يوجد فرق معنوي ذو دلالة إحصائية لصالح المجموعة الثانية بعد أسبوعين من

التجريب.

في حين لوحظ حصول انخفاض معنوي ($P < 0.05$) في معدل صبغة البيليروبين في مصلى دم المجموعة

الثانية وذلك بعد 4 أسابيع من بدء التجريب (أسبوعين تجريب بالمستخلص المائي لاكليل الجبل) والذي بلغ

(0.16 ± 0.03) ميلي غرام / ديسي لتر موازنة بمعدل هذه الصبغة في مصلى دم المجموعة الثانية بعد أسبوعين من

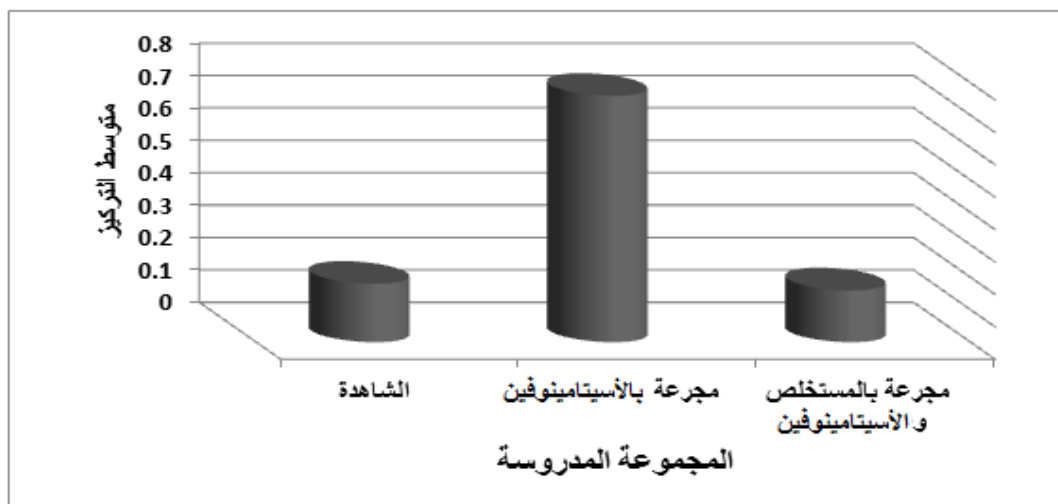
التجريب جدول(8)، في حين كان هذا الانخفاض غير معنوي ($P > 0.05$) موازنة بمعدل قيمتها في مصلى دم المجموعة

الشاهدة جدول (5) ، شكل (2).

جدول (5) : تأثير المستخلص المائي لأوراق اكليل الجبل على قيمة البيليروبين بعد أسبوعين من التجريع

p-value	t-student	المجموعة الثانية بعد أربع أسابيع من التجريع	الشاهدة	التركيز
0.72n.s	0.38	0.16 ± 0.03	0.18 ± 0.02	البيليروبين

من قيمة $p > 0.05$ بالتالي لا يوجد فرق معنوي ذو دلالة إحصائية بين المجموعتين المدروستين .



ش

كل (2): تأثير المستخلص المائي لأوراق اكليل الجبل على معدل صبغة البيليروبين في مصل دم الأرانب

3- التغير في قيمة البروتين الكلي :

أشارت الدراسة الإحصائية إلى أن قيمة البروتين الكلي في مصل دم المجموعة الثانية وذلك بعد أسبوعين من بدء التجريع قد انخفض انخفاضاً غير معنوياً ($P > 0.05$) والبالغ (51.08 ± 3.77) غرام / لتر موازنة بقيمة البروتين في مصل دم المجموعة الشاهدة والذي بلغ (56.4 ± 4.64) غرام / لتر جدول (6) شكل (3) .

جدول (6) : تأثير جرعة الأسيتامينوفين على قيمة البروتين بعد أسبوعين من التجريع

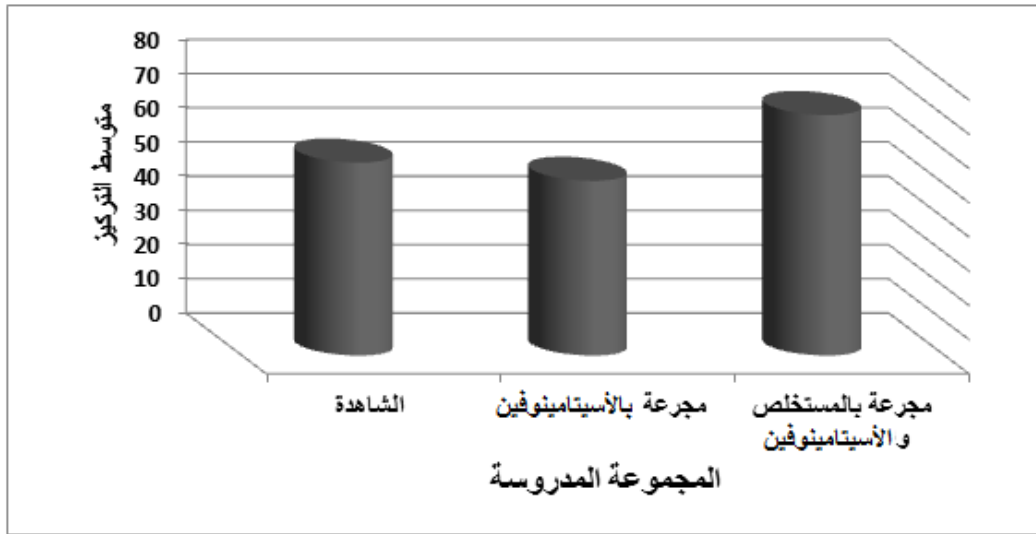
p-value	t-student	المجموعة الثانية بعد أسبوعين من التجريع	الشاهدة	الشاهدة
0.41n.s	0.847	51.08 ± 3.77	56.4 ± 4.64	البروتين الكلي

من قيمة $p > 0.05$ بالتالي لا يوجد فرق معنوي ذو دلالة إحصائية بين المجموعتين المدروستين . كما أظهرت نتائج التحليل الإحصائي حصول ارتفاعاً معنوياً ($P < 0.05$) في قيمة البروتين في مصل دم المجموعة الثانية بعد 4 أسابيع من التجريع والبالغ (70.28 ± 2.71) غرام / لتر موازنة بقيمته في مصل دم المجموعة الشاهدة والمجموعة الثانية بعد أسبوعين من البدء بالتجريع جدول (7، 8) ، شكل (3) .

جدول (7) : تأثير المستخلص المائي على قيمة البروتين بعد أسبوعين من التجريع

p-value	t-student	المجموعة الثانية بعد أربع أسابيع من التجريع	الشاهدة	التركيز
0.02*	2.77	70.28 ± 2.71	56.4 ± 4.64	البروتين الكلي

من قيمة $p < 0.05$ بالتالي يوجد فرق معنوي ذو دلالة إحصائية لصالح المجموعة الثانية بعد أربع أسابيع من التجريع.



شكل (3): تأثير المستخلص المائي لأوراق اكليل الجبل على قيمة البروتين الكلي في مصل دم الأرانب

جدول (8): مقارنة بين المجموعة الثانية (بعد أسبوعين من التجريع) و (بعد 4 أسابيع من التجريع)

p-value	t-student	المجموعة الثانية بعد أربع أسابيع من التجريع	المجموعة الثانية بعد أسبوعين من التجريع	التركيز
0.000*	10.95	28.63 ± 2.79	64.88 ± 4.02	ALT
0.004*	4.16	70.28 ± 2.71	51.08 ± 3.77	TOTAL PROTEIN
0.003*	4.21	0.16 ± 0.03	0.77 ± 0.14	Billirubin

المناقشة :

يستقلب الأسيتامينوفين إلى العديد من المكونات ، وتزال معظم مستقلباته إثر اقترانها بالجلوتاثيون مسببة استنفاده في حالة الجرعات العالية ، يتبع ذلك نشوء روابط تساهمية مع البروتينات داخل الخلية متلفاً وظائفها ومحدثاً خللاً بغشاء خليتها ليؤدي ذلك إلى الموت المبرمج وحالات النكزرة (Rochab and sabir,2008) ، وهذا ما قد يفسر الارتفاع المعنوي $p < 0.05$ في فعالية الأنزيم ALT في المجموعة الثانية بعد أسبوعين من معاملتها بجرعة (200

بالموازنة مع المجموعة الشاهدة يتوافق ذلك مع عدد من الدراسات (ملغ/كغ) من الأسيتامينوفين (Mohammad,2013;Sivakumar *et al.*,2014;Pathan *et al.*,2014;Ansari *et al.*,2014) إذ يؤدي الخلل المحدث في غشاء الخلية إلى نفاذ أنزيم ALT من داخل الخلية الكبدية بخروجه إلى المجرى الدموي ويزداد في مصل الدم .

كما أظهرت النتائج حصول ارتفاع معنوي $p < 0.05$ في فعالية صبغة البيليروبين الكلي في مصل دم المجموعة الثانية بعد معاملة حيوانات التجربة بجرعة الأسيتامينوفين بالموازنة مع المجموعة الشاهدة ، يتفق ذلك مع نتائج أبحاث (رمزي ، 2011؛ Sivakumar *et al.*,2014;Pathan *et al.*,2014;Ansari *et al.*,2014) إذ تسبب الخلل في البرانشيم الكبدي إلى إضعاف قدرة الكبد على تصفية الدم من البيليروبين الناتج وطرحه في الصفراء و زيادة نسبته في الدم .

في حين بينت النتائج حصول انخفاض غير معنوي $p > 0.05$ في قيمة البروتين الكلي في مصل دم المجموعة الثانية بعد أسبوعين من معاملتها بالأسيتامينوفين، لا تتوافق هذه النتيجة مع دراسات (Khuon,2012; Sivakumar *et al.*,2014;Pathan *et al.*,2014;Ansari *et al.*,2014) ويمكن أن نعزو عدم التوافق إلى الاختلاف في تراكيز الجرعات المستخدمة فالتركيز المستخدمة من الأسيتامينوفين في الدراسات المذكورة تعادل حوالي خمسة أضعاف الجرعة المستخدمة في هذه الدراسة والتي اقتصر على إحداث قصور في الخلايا الكبدية ، مما أدى إلى التقليل من الانخفاض الكبير في قيمة البروتين الكلي بسبب امتلاك الكبد قدرة احتياطية كبيرة لمنع انخفاض تركيز البروتينات في البلازما ما لم يكن الضرر الكبدي كبيراً جداً ، أو يمكن أن تلعب مدة المعالجة بالأسيتامينوفين دوراً في هذا الاختلاف ، إذ أن فترة المعالجة بالأسيتامينوفين في بعض هذه الدراسات امتدت على مدى 28 يوم ، أما في هذه الدراسة المعالجة بالأسيتامينوفين طبقت خلال 14 يوم مما يسهم في الحفاظ على قيمة البروتين الكلي في مصل هذه المجموعة إلى ما يقارب قيمتها في المجموعة الشاهدة وذلك بالاعتماد على أن البروتينات المصنعة في الكبد ذات عمر نصفي طويل نسبياً حوالي ثلاثة أسابيع .

كما بينت الدراسة الإحصائية حصول انخفاض معنوي $p < 0.05$ في قيم كل من أنزيم ALT وصبغة البيليروبين وارتفاع معنوي $p < 0.05$ في تركيز البروتين الكلي في مصل دم المجموعة الثانية بعد أسبوعين من معاملتها بالمستخلص المائي لأوراق اكليل الجبل وهذا يتوافق مع نتائج (Abd El-Ghany *et al.*,2012) . وعند تفسير هذه النتيجة أشارت العديد من الدراسات (Al-Zorri,2006؛ الآبي،2008؛ محمد،2010؛ Nasir,2012) التي استخدمت مجموعة من النباتات المعروفة بمحتواها الغني بالمواد الفعالة ذات الخصائص المضادة للأكسدة ، إلى أن الآلية المضادة للأكسدة التي تحدثها هذه المواد يمكن أن تسرع من تجديد خلايا الكبد وتخفّض من تسرب الأنزيمات إلى الدم ، واقترحت دراسة (Khuon,2012) أن الفعالية المضادة للأكسدة ربما تعود للفلافونيدات التي تملك خصائص بيولوجية مضادة للأكسدة متعددة ، أو أنها قد تعود لحمض الكافئين ، الذي يتميز بخصائصه المضادة للأكسدة والالتهاب . ولقد أثبتت دراسات (Aziza *et al.*,2008 ; Herreo *et al.*،2005؛ الزبيدي،2011) أن اكليل الجبل يحتوي على فلافونيدات وحموض فينولية كحمض الكافئين وحمض الروزمارينيك ، تعد هذه المركبات مواد فعالة ومهمة كونها مضادة للأكسدة (Ramirez *et al.*، 2004 ; Saito *et al.*، 2004) ، وبالاعتماد على ذلك وعلى نتائج الكشف الكيميائي لمحتويات أوراق اكليل الجبل في هذه التجارب يمكن تفسير التحسن الملحوظ في وظائف الكبد المتضرر بالأسيتامينوفين بعد معاملته بالمستخلص المائي لأوراق اكليل الجبل الغني بالمكونات المضادة للأكسدة التي

يمكن أن يؤثر البعض منها بشكل منفرد أو كنتاج عمل جماعي محفزة نشاط خلايا النسيج الكبدي (Qadoriet *al.*,2013).

الاستنتاجات والتوصيات:

تشير نتائج البحث إلى الآتي :

1 يحتوي المستخلص المائي لأوراق نبات اكليل الجبل مكونات متعددة مثل: الفلافونات و الفينولات و الصابونينات و الغلايكوسيدات.

2 يؤثر المستخلص المائي لأوراق نبات اكليل الجبل (عند جرعة 200ملغ/كغ من وزن الجسم) تأثيراً معنوياً في خفض أنزيم ALT والبيلبيروبين و في زيادة مستوى البروتين الكلي في مصل دم الأرانب المستحدث فيها تخريب للكبد كما نوصي :

بفصل المكونات الفعالة للمستخلص المائي لأوراق اكليل الجبل كل على حدة و دراسة تأثيرها على مستوى وظائف الكبد مع تبيان الفروق والنسب .

المراجع :

- 1 - الزبيدي ، مازن محمد ؛ محمد ، كرم غانم . فعالية بعض المستخلصات النباتية كمواد مضادة للأكسدة . مجلة الرافدين الموصل ، المجلد (41) ، العدد الثاني ، 2013 ، 146- 153 .
- 2 - رمزي ، بو القندول : الدور الوقائي لبعض المستخلصات الفلافونيدية ضد الالتهاب الكبدي المحرض بالباراسيتامول لدى الجرذان . رسالة ماجستير - جامعة منتوري قسنطينة - الجزائر ، 2011 .
- 3 - فاضل ، هيام كامل . تأثير مستخلصات بعض النباتات الطبية في المعايير الفيزيولوجية للدم عند الحيوانات . مجلة جامعة تشرين في القطر العربي السوري ، المجلد (33) ، العدد الرابع ، 2011 ، 67- 80 .
- 4 - لايقة، سرحان : عملي الفصائل النباتي. مديرية الكتب والمطبوعات الجامعية ، كلية العلوم ، جامعة تشرين ، 1995 ، 237 .
- 5- Abd El-Ghany, M. A., 2Motawee,M.M and 1El-Kewawy, H.E.M ,*Biological effects of yoghurt with rosemary on injured liver rats* ,Australian Journal of Basic and Applied Sciences, 6(3) : 2012 ,525- 532 .
- 6- ANSARIA ; SAEED,S.M ; ASHRAF,S ; BEGUM,N ; SAIFY,Z.S ; ASGHAR,M.B ; SAYEED,S.A . *Evaluation of hepatoprotective activity of TerminellaCattapa leaves on paracetamol – induced hepatotoxicity in wister rats* . Word Journal Pakistan , Vol.3 , No.4 , 2014 , 1082-1092 .
- 7- Aziza, K. G.; Haiko, H.; Artur, S. J. and Simone, M. S. (2008). *Rosemary (Rosmarinusofficinalis) a study of composition, antioxidant and antimicrobial activities of extracts obtained with supercritical carbon-dioxide*. Cienc. Technol. Ailment., Campinas., 28(2): 463-469.
- 8- Eva, S. B.; Maria, H. T.; Attila, H.; Csilla, R.; and Szollosi, V. (2003). *Antioxidant effect of various rosemary (Rosmarinusofficinalis L.) clones*. ActaBiologicaszegediensis., 47(1-4): 111-113.
- 9- Han D,Shinohara, M., Yabnez, M.D., Saberi, B., Kaplowitz, N. (2010) *Signal transduction pathawas involved in drug-induced liver injury; from Utrecht, J;*, (ed)

- Adverse drug reactions, handbook of experimental pharmacology, 196, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2010.
- 10- Hem, A., Smith, A. J. and P. Solberg,: *Saphenous vein puncture for blood sampling of the mouse, rat, hamster, gerbil, ferret and mink*. Laboratory Animals 32: (1998) 364-368.
 - 11- Hernandez, M.; Lopez, R.; Abanas, R. M.; Paris, V. and Arias, A.: *Antimicrobial activity of Visneamocanera Leaf extracts*. J. Ethnopharmacology, 41; (1994) 115-119.
 - 12- Herreo MA, Ibanez E, Cifuentes A. *Pressurized liquid extraction capillary, electrophoresis-mass spectrometry for the analysis of polar, antioxidant in rosemary extract*. 2005 :54-62.
 - 13- **Jallom**.D.J.,(1973). *Acetaminophen induced hepatic necrosis* J .Pharmacol.187.195.
 - 14- Jendrassik, L., *Colorimetric determination of bilirubin*. Biochem., 97: 1938. 72-81.
 - 15- KHUON, O. S . *Pharmacological effect of aqueous leaves extract of Ocimum Basilicum against liver toxicity induced by Acetaminophin in male rats* . Thi-Qar, Iraq, Vol.1, No.1, 2012, 13-28 .
 - 16- Lhninger, A.L.(1989). *Principes de biochimie*. Paris :Médecine-Sciences Flammarion.691-997.
 - 17- LUCARINI, R ; BERNARDES, W.A ; TOZATTI, M.G ; FILHO, A.A ; SILVA, M.A ; MOMO, C ; CROTTI, A.M ; MARTINS, C.H ; CUNHA, W.R . *Hepatoprotective effect of Rosmarinus Officinalis and rosmarinic acid on acetaminophen-induced liver damage* . Emir.J. Food Agric Brazil, Vol.26, No.10, 2014, 878-884 .
 - 18- MOHAMAD, A.W . *Effect of different doses of paracetamol on liver enzyme activities in white Albino male mice* . Eng.& Tech . Journal Baghdad, Vol.31, No.7, 2013, 859-866 .
 - 19- Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiodt FV, Larson A, Davern TJ, Han SH, McCashland TM, Shakil AO, Hay JE, Hynan L, Crippin JS, Blei AT, Samuel G, Reisch J, Lee WM (2002). *Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States*. Ann Intern Med 137(12):947-954
 - 20- PATHAN, M.M ; KHAN, M.A ; SOMKUWAR, A.P ; GAIKWAD, N.Z . *Hepatoprotective activity of Maytenus Emarginata against paracetamol induced injury in male wistar rats* . Int J pharm pharmSci India, Vol.6, No.8, 2014, 320-323 .
 - 21- Polonovski, M., Boulanger, P., Macheboeuf, M., Roche, J.(1971). *Biochimie médicale*. Paris Masson et Cie, EDITEURS.439-463.
 - 22- QADORI, Y. T; RASHID, K. I; MADHLOOM, I. I; AL-SHAIKH, M. N . *Histological study for the biological effect of Rosemary Rosmarinus officinalis L. essential oil on liver and kidney tissues* . Biotechnology Research Center Baghdad, Vol.7, No.1, 2013, 48-53 .
 - 23- Ramirez P, Senorans FJ, Ibanez E, Reglero G. *Separation of rosemary, antioxidant compounds by supercritical fluid chromatography on coated packed capillary columns*. Chromatogr A.2004;1057:241-245.
 - 24- Reitman, S. and S. Frankel, *Determination of glutamate pyruvate transaminase and glutamate oxaloacetate transaminase*. Amer. J. Clin. Path., 28: 1957. 56-63.

- 25- Sabir ,S.M., Rochab, J.B.T., (2008). *Antioxidant and hepatoprotective activity of aqueous extract of Solanumfastigiatum (false “Jurubeba”) against paracetamol-induced.*
- 26- Saito Y, Ashigo Y, Yoshida Y, Furuhashi T, Fujita Y, Niki E. *Effectof a novel gaseous antioxidative system containing rosemary extract on the oxidation induced by nitrogen dioxide and ultraviolet radiation.*Bioscience, Biotechnology and Biochemistry.2004;68(4):781-786.
- 27- Sergi, M. B.;Leonor, A. and Karin, S. (2000). *The formation of phenolic diterpenes in Rosmarinusofficinalis L. under Mediterranean climate.*Eur. Food Res. Technol., 210: 263-267.
- 28- SIVAKUMAR , V; MOHAMED ,A; RAJAN ,M.S; JAYANTHI ,M ; PAARI , E .*Hepatoprotective effect of SolanumXanthocarpum in paracetamol induced hepatic damage in experimental animals .* Pharma health sciences India , Vol.2 , No.2 , 2014 , 125-130 .
- 29- Wrigth,S.,Keele,C.A.andNeil,E.(1980).*Physiologie appliqué a la medicine.*Médecine-Sciences Flammarion.2éme éd.494-500.
- 30- Wright JD and Sadovsky, Y. Liver Diseases. In: Gronowski AM ed. [Handbook of Clinical Laboratory Testing During Pregnancy](#) Totowa , NJ: Humana Press , 2004: 402-403 .